·论著·

乳酸在非小细胞肺癌中的研究进展

姜玥彤，杨志雄*

524000 广东省湛江市，广东医科大学附属医院肺部肿瘤专科
*通信作者：杨志雄，主任医师/博士生导师；E-mail：yangzhixiong068@126.com

【摘要】 乳酸是乳酸脱氢酶催化丙酮酸发生还原反应的主要产物，在非小细胞肺癌发生、发展中发挥多重作用。本文系统概括了乳酸的生物合成和转运机制，探讨了乳酸与肿瘤代谢以及免疫微环境相互作用，对乳酸影响非小细胞肺癌的治疗耐药性及预后进行了归纳分析，并概括总结了乳酸代谢作为非小细胞肺癌新的治疗靶点的研究成果。总之，乳酸化修饰可通过影响基因表达和蛋白质功能，参与调控肿瘤细胞的代谢、增殖、侵袭和免疫逃逸等多重生物学过程，乳酸相关基因可作为评估非小细胞肺癌进展的重要标志物，为非小细胞肺癌进展预测、疗效评估以及个体化治疗方案的制定提供参考依据。

【关键词】 非小细胞肺癌；乳酸化修饰；肿瘤代谢；肿瘤耐药；肿瘤微环境
【中图分类号】 R 730.26 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0536

Research Progress on Lactate in Non-small Cell Lung Carcinoma

JIANG Yuetong，YANG Zhixiong*
Lung Tumor Specialty，Guangdong Medical University Affiliated Hospital，Zhanjiang 524000，China
**Corresponding author*：*YANG Zhixiong，Chief physician/Doctoral supervisor*；*E-mail*：*yangzhixiong068@126.com*

【Abstract】 Lactate，a primary product of the reduction of pyruvate catalyzed by lactate dehydrogenase，plays multiple roles in the occurrence and progression of non-small cell lung carcinoma（NSCLC）. This article systematically summarizes the biosynthesis and transport mechanisms of lactate，explores the interaction between lactate and the metabolic processes and immunological microenvironment of tumors，then provides a comprehensive analysis of how lactate affects the drug resistance and prognosis of NSCLC. It also summarizes the research findings on lactate metabolism as a new therapeutic target for NSCLC. In summary，lactylation modification can participate in the regulation of various biological processes such as metabolism，proliferation，invasion，and immune evasion of tumor cells by affecting gene expression and protein function. Lactate-related genes can serve as important markers for assessing the progression of NSCLC，providing a basis for disease progression prediction，treatment effect evaluation and the development of personalized treatment plans.

【Key words】 Non-small cell lung carcinoma；Lactate modification；Tumor metabolism；Tumor drug resistance；Tumor microenvironment

肺癌是全球范围内发病率和死亡率均居首位的恶性肿瘤。非小细胞肺癌（Non-small cell lung carcinoma，NSCLC）约占肺癌总数的80%~85%，其中肺腺癌（LUAD）则是NSCLC中最常见的病理亚型。LUAD的发病率逐年增加，患者5年总生存率仅为20%。目前分子靶向治疗和免疫疗法在LUAD患者的治疗中取得较好的疗效，但部分患者敏感性低，甚至出现耐药性，治疗效果有限[1]。最新的研究显示，乳酸在肿瘤进展和耐药性方面的具有多种作用[2]。研究表明，在肺部存在较高的血液灌注和良好氧合能力的条件下，NSCLC优先利用乳酸作为其主要的代谢燃料，通过有氧糖酵解来维持体内肿瘤代谢[3]。本文通过综合分析近年来乳酸介导非小细胞肺癌耐药性的相关研究成果，深入探讨了乳酸在肿瘤代谢、耐药性形成以及肿瘤免疫微环境构建等方面

基金项目：国家自然科学基金资助项目（81871883）
引用本文：姜玥彤，杨志雄. 乳酸在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0536.[Epub ahead of print][www.chinagp.net]
JIANG Y T，YANG Z X. Research progress on lactate in non-small cell lung carcinomas[J]. Chinese General Practice，2024.[Epub ahead of print]

的关键作用，概括了乳酸在非小细胞肺癌的治疗中的研究成果，为为非小细胞肺癌的治疗及个体化方案的制定科学依据。

1 乳酸概述

乳酸自1780年发现以来通常被认为是在低氧环境中产生且具有多种有害影响的代谢废物[4-5]。WARBURG等[6]于1920年首次提出了Warburg效应，肿瘤细胞消耗的葡萄糖比周围的正常组织多，在有氧条件下肿瘤细胞倾向于使丙酮酸进入糖酵解途径，肿瘤细胞对腺嘌呤核苷三磷酸（ATP）的代谢需求增加，导致了肿瘤细胞内的乳酸浓度高于正常组织细胞，乳酸在组织微环境中的积累是癌症的特征之一[7-8]。乳酸生成的另一个关键途径是谷氨酰胺代谢。肿瘤细胞通过将谷氨酰胺转化为α-酮戊二酸，参与三羧酸（TCA）循环。α-酮戊二酸转化为苹果酸，转运至细胞质中，为丙酮酸转化为乳酸提供原料。谷氨酰胺主要来源于骨骼肌，肿瘤周围的肌肉中谷氨酰胺的异常消耗在一定程度上导致了患者的恶病质，出现肌肉消耗或体重减轻等症状[9-10]。

肿瘤内酸性环境的形成与乳酸的跨膜转运有关，单羧酸转运体（MCTs）是一类负责乳酸等单羧酸物质跨膜运输的蛋白质。具有较高乳酸亲和力的单羧酸转运体1（MCT1）和较低乳酸亲和力的单羧酸转运体4（MCT4）是两种主要的乳酸转运蛋白，利用跨膜的浓度梯度转运乳酸。缺氧环境下，肿瘤细胞产生的乳酸通过MCT4运输到细胞外氧气供应较为充足的区域，再通过MCT1输送至细胞内用作氧化代谢的底物，这种代谢共生现象有助于肿瘤细胞在不同氧气条件下的生存和代谢需求，并导致细胞外酸中毒及细胞内碱化，酸碱度的逆转有利于癌细胞的增殖和免疫抑制[11-12]。

2 乳酸在肿瘤微环境中介导免疫逃逸

复杂的免疫微环境是导致癌症患者免疫治疗反应不同的重要因素。乳酸在肿瘤微环境（TME）中扮演着关键的角色，乳酸在TME中通过多种机制促进肿瘤免疫逃逸，包括直接抑制免疫细胞功能、调节免疫细胞亚群平衡以及影响代谢和信号传导途径。这些作用使得乳酸成为了连接代谢重编程和免疫抑制的关键分子，也是肿瘤免疫治疗的一个潜在靶点。

2.1 乳酸与巨噬细胞

巨噬细胞在细胞因子的刺激下可被极化为具有促炎功能和抑制肿瘤的M1亚型以及抗炎功能和促肿瘤的M2亚型，被募集到TME中的巨噬细胞称为肿瘤相关巨噬细胞（TAM）[13]，随着肿瘤的进展，TME中的酸性环境和缺氧等因素可诱导TAM由M1向M2亚型进行代谢重编程。这种转变促进肿瘤生长、血管生成和转移，与较差的预后相关[14]。研究发现，乳酸通过雷帕霉素靶蛋白复合物2-蛋白激酶B（mTORC2-AKT）信号通路促进肿瘤侵袭，从而帮助肿瘤细胞逃避免疫监视[15]；乳酸可刺激巨噬细胞G蛋白偶联受体并下调环磷酸腺苷-蛋白激酶A（cAMP-PKA）信号通路，介导免疫抑制和肿瘤组织中的相关过程[16]；表明乳酸可以通过影响不同的信号通路并诱导TAM极化成M2免疫抑制表型促进肿瘤的进展。

乳酸亦能将M2极化为M1，通过抑制PI3K-AKT通路和激活核因子κB（NF-κB）通路重塑肝细胞癌中的免疫抑制性TME[17]。FANG等[18]的研究显示，TME中存在过量的乳酸和巨噬细胞对葡萄糖的利用率较低，巨噬细胞糖酵解产生的内源性乳酸是TAM极化和肿瘤进展的非必要因素，肿瘤细胞产生的外源性乳酸是关键因素，外源性乳酸通过MCT1转运到TAM中，MCT1通过促进TAM中M2基因启动子中H3K18位点的组蛋白乳酸化来稳定缺氧诱导因子-1α（HIF-1α）并上调其表达，从而诱导TAM极化为M2表型。WANG等[19]发现结肠癌模型中上调前蛋白转化酶枯草溶菌素/Kexin 9型（PCSK9）的表达导致巨噬细胞蛋白的乳酸化修饰增加，TAM向M2表型转变，表明乳酸化修饰与巨噬细胞免疫抑制之间存在相关性；YANG等[20]研究发现，乳酸化水平高的患者与更大的免疫逃逸潜力和较低的免疫治疗反应率相关；CHAUDAGAR等[21]发现，乳酸化修饰促进TAM免疫抑制表型极化，并在磷酸酶和张力蛋白同源基因（PTEN）/P53缺陷型前列腺癌模型中发挥促肿瘤作用。上述研究表明，乳酸化修饰能诱导TME中M2极化，介导免疫抑制并促进肿瘤进展。

在NSCLC中，肺癌细胞可促进肿瘤相关成纤维细胞（CAFs）分泌乳酸，乳酸的增加导致肺成纤维细胞中肌动蛋白结合蛋白（DESMIN）的表达上调，乳酸通过促进核仁和纺锤体相关蛋白1（NUSAP1）核易位，促进Jun B原癌基因(JUNB)介导的DESMIN基因的转录，DESMIN阳性的CAFs可以分泌白细胞介素-8（IL-8），吸引TAM和促进M2极化，导致肺癌的进展[22]。

2.2 乳酸与T细胞

研究发现乳酸性酸中毒会损害T细胞，细胞外的酸化可通过抑制p38/JNK通路抑制CD_8^+T细胞功能，减少干扰素的分泌[23]，研究证明调节性T细胞对细胞外乳酸水平升高和低pH值具有高度抵抗力，通过上调叉头框蛋白P3（FOXP3）的表达来维持其存活和免疫抑制作用[24]。QUINN等[25]发现，暴露于高乳酸、低葡萄糖环境中会导致效应细胞和调节性T细胞的糖酵解减少和丝氨酸产生减少；UHL等[26]的研究表明，持续暴露于高于10 mM临界阈值和达到15 mM的乳酸水平会抑

制 T 细胞功能。

长期吸入超细颗粒物与肺癌发生率显著相关，MORRISSEY 等[27]的研究表明吸入超细颗粒物可上调 HIF-1α，促进肺泡巨噬细胞糖酵解，导致乳酸堆积，抑制了效应 T 细胞的活化，激活调节性 T 细胞和抑制性 DC，并耗竭肿瘤内的 T 细胞，促进肿瘤的进展；在肺泡巨噬细胞缺乏的情况下，白细胞介素 -10（IL-10）水平降低并触发炎性 Ly6C 单核细胞和间质巨噬细胞从骨髓中募集，乳酸和促炎细胞因子的增加可以进一步加强免疫抑制和肿瘤生长[28]。上述研究表明，乳酸水平的增高可以通过上调调节性 T 的活性，抑制效应 T 细胞功能，促进肿瘤的进展。

2.3 乳酸与 NK 细胞

TME 中乳酸的存在导致 NK 细胞的细胞毒作用受损[29]，通过 mTOR 通路抑制 NK 细胞的抗肿瘤活性[30]。TANG 等[31]发现高乳酸微环境会损害 NK 细胞的稳定性和有效性，浓度高于 20 mM 可诱导 NK 细胞凋亡。癌细胞产生的乳酸会抑制 NK 细胞活化，如结直肠癌细胞在体外产生的乳酸可诱导离体肝脏中 NK 细胞凋亡，并降低体内肿瘤浸润的 NK 细胞数量[32]。血清乳酸脱氢酶（LDH）水平是肿瘤患者预后不良的标志，研究表明，乳酸脱氢酶 A（LDHA）水平升高的肿瘤更容易发生免疫逃逸，LDHA 对 NK 细胞的抗肿瘤和抗病毒功能至关重要，乳酸可以通过改变其他免疫细胞的功能，进而抑制 NK 细胞的功能[33]。TERRÉN 等[34]在小鼠肺癌模型发现肺癌 TME 中 NK 细胞的糖酵解率较低，细胞毒性和细胞因子的产生减弱，糖酵解抑制酶——果糖 -1,6- 二磷酸酶（FBP1）的表达增加，在促进肿瘤的过程中，抑制 FBP1 可以恢复 NK 细胞的效应器功能。上述研究表明，通过调节糖酵解代谢通路可以改善 NK 细胞的抗肿瘤作用。

总之，乳酸可以诱导巨噬细胞向免疫抑制的 M2 型极化，损害 T 细胞功能，并通过抑制 NK 细胞的抗肿瘤活性促进肿瘤生长，作为连接代谢重编程和免疫抑制的重要桥梁，乳酸为肿瘤的靶向治疗提供了进一步的参考依据。

3 乳酸与肿瘤代谢基因

肿瘤代谢过程涉及乳酸的生成、转运、利用和清除等多个方面，能通过影响乳酸代谢通路在 TME 中发挥调控作用，促进肿瘤的能量代谢、免疫调节和发展进程。TME 中乳酸的多少与肿瘤代谢模式转化及代谢基因激活密切相关。在缺氧的肿瘤微环境中，骨髓细胞瘤癌基因（MYC）和缺氧诱导因子（HIF）家族基因被激活，肿瘤中的糖酵解和谷氨酰胺代谢加强，促进厌氧氧化和乳酸生成[35]。

3.1 乳酸与 c-myc 通路

HUANG 等[36]研究发现，哺乳动物 EH 结构域包含蛋白 1（EHD1）与 NSCLC 转移、耐药等密切相关，EHD1 和 14-3-3ζ 蛋白相互作用激活 β- 连环蛋白（β-catenin）/c-Myc 信号通路，导致下游有氧糖酵解的激活，并且 c-Myc 调控 EHD1 的转录，增强 EHD1 表达形成正反馈回路，持续激活 β-catenin/c-Myc 信号通路，促进 NSCLC 的进展。在使用二氢青蒿素和青蒿琥酯处理 NSCLC 细胞后，可使细胞中糖酵解和乳酸的生成减少，抑制增殖能力，在过表达 c-Myc 后，能部分逆转药物对糖酵解的抑制作用[37]。

3.2 乳酸与 Wnt 通路

Wnt/β-catenin 通路与肺癌细胞的增殖和代谢密切相关，如与血管生成有关的胎盘生长因子（PlGF）是血管内皮生长因子（VEGF）家族的成员，PlGF 过表达对肺腺癌（LUAD）细胞中的 β-catenin 有刺激作用，在缺氧环境下，LUAD 细胞中的 PlGF 表达升高可以激活 Wnt/β-catenin 通路，抑制 Wnt/β-catenin 通路可有效消除 PlGF 过表达对细胞代谢的调控作用[38]。ZHONG 等[39]研究表明，双丝氨酸 / 苏氨酸酪氨酸蛋白激酶（DSTYK）与 NSCLC 患者生存时间呈正相关，能通过磷酸化 β-catenin 导致 Wnt/β-catenin 信号失活，在 LUAD 中，DSTYK 的低表达能激活 Wnt/β-catenin/LDHA 通路，提高乳酸水平，促进 LUAD 进展。

上述研究表明，乳酸可通过与 c-Myc 和 Wnt/β-catenin 等关键信号通路的相互作用，影响肿瘤细胞的代谢和功能，该结果 NSCLC 治疗过程中靶向乳酸代谢通路的肿瘤治疗策略提供了理论基础。

4 乳酸化修饰与 NSCLC

组蛋白赖氨酸乳酸化作为基因转录表观遗传修饰方式为乳酸的作用机制及其在肿瘤治疗中的应用提供了新的靶点[40]。ZHANG 等[41]的研究发现，在 NSCLC 组织中，组蛋白乳酸化修饰位点 H3K18la 水平升高和患者预后不良相关，核孔膜相关孔蛋白 121（POM121）的 H3K18la 位点的乳酸化激活 POM121 的转录，从而增强 MYC 的核转运，并直接结合到 PD-L1 启动子上诱导 PD-L1 的表达，导致免疫逃逸。乳酸化修饰还能通过细胞衰老影响肿瘤细胞凋亡，端粒减少是细胞衰老的重要因素，端粒酶在大多数癌细胞中高表达[42]。LUAD 是端粒酶阳性的肿瘤，其中端粒酶逆转录酶（TERT）的上调可以维持端粒的长度，肿瘤细胞可以不受阻碍地复制性增殖[43]。肝激酶 B1（LKB1）是一种关键的肿瘤抑制因子，参与肿瘤代谢重编程、能量稳态等方面的细胞活动[44]，LIU 等[45]的研究表明，LKB1 在 LUAD 中过表达可通过 LKB1 抑制特异性蛋白 1（Sp1）的乳酸化

进一步抑制 Sp1 转录，从而使 Sp1 介导的 TERT 转录受到抑制，导致肿瘤衰老死亡。乳酸化作为一种新的修饰方式，通过影响基因表达和蛋白质功能，参与调控肿瘤细胞的代谢、增殖、侵袭和免疫逃逸等多重生物学过程，为肿瘤的治疗提供了新的方向。

5 乳酸和 NSCLC 耐药

体内、外研究表明，乳酸的增多可促进肿瘤的耐药及进展[46]。驱动蛋白家族成员 5A（KIF5A）是一种基于微管的运动蛋白，具有丝分裂、减数分裂、增殖和分化的功能，研究发现肺腺癌中 KIF5A 高度表达，并通过增强乳酸产生促进肺腺癌细胞对多西他赛耐药[47]。依托泊苷为拓扑异构酶 II 的抑制剂，可导致 DNA 断裂而杀伤肿瘤细胞，促进 NSCLC 的代谢转为糖酵解，使 TME 中的乳酸升高，进而上调多药耐药相关蛋白 1（MRP1）的表达，导致依托泊苷从细胞中泵出，导致肿瘤耐药[48]。BO 等[49]研究表明，乳酸通过 YTH N6- 甲基腺苷 RNA 结合蛋白 2（YTHDF2）介导的 m6A 修饰抑制叉头框蛋白家族中的 O 亚家族 3（FOXO3）表达，通过调节 IL-6R/miR-664b-3p 轴促进 NSCLC 的顺铂耐药。目前乳酸化修饰在 NSCLC 耐药中的研究多集中在特定蛋白或代谢途径上，对于整体代谢网络的调控和相互作用机理尚不明确，针对乳酸代谢和乳酸化修饰靶向治疗的临床应用和疗效验证仍需进一步研究。

6 乳酸相关基因与 NSCLC 治疗及预后

乳酸相关基因和免疫治疗密切相关[50]。SHANG 等[51]的研究发现，LUAD 中乳酸相关基因的表达水平与免疫细胞和 TME 中的免疫检查点的表达相关，其中 LDHA 的表达与 CD_4^+ T、CD_8^+T 细胞、M1 巨噬细胞等多种免疫通路的表达呈正相关，LDHA 表达上调组患者的总生存期较差；研究发现，从分子特征数据库中搜集相关乳酸调节因子后构建肺的 LUAD 治疗模型中指出，乳酸代谢的差异是 LUAD 患者化疗及免疫治疗效果的重要因素。一项纳入 1327 名 NSCLC 患者临床研究发现接受阿替利珠及多西他赛治疗前患者乳酸脱氢酶（LDH）升高与患者的不良预后相关；且在既往接受过治疗的晚期 NSCLC 中，治疗前的 LDH 的升高可作为一个独立的不良预后标志物[52]。上述研究表明，乳酸相关基因与免疫细胞和 TME 中的免疫检查点表达密切相关，在肿瘤免疫治疗中发挥着关键的作用，为未来 NSCLC 的免疫治疗和个体化方案的制订提供新的思路。

综上所述，乳酸是 TCA 中的关键燃料及促进肿瘤生长的重要物质，乳酸水平与肿瘤预后密切相关。乳酸化修饰可以通过不同的机制调控NSCLC的代谢及进展，为临床靶向治疗提供新的药物靶点，为 NSCLC 免疫治疗提供新的策略。目前关于乳酸化修饰在肿瘤中的作用研究多局限于组蛋白乳酸化，非组蛋白乳酸化涉及较少，NSCLC 乳酸化调控基因转录作用机制尚不明确，乳酸代谢与 TME 的相互作用、对免疫细胞的影响、信号传导的调控等多个层面的研究仍进一步的研究。乳酸及其相关基因作用机制的阐明对于预测 NSCLC 进展、评估治疗效果以及指导个体化治疗具有重要临床意义。

作者贡献：姜玥彤负责文章框架构思，搜集研究资料并整理数据，撰写论文；杨志雄负责审阅和修改论文，把控文章的整体方向和质量，并进行校对和监督。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] GUO Z X，HU L W，WANG Q W，et al. Molecular characterization and prognosis of lactate-related genes in lung adenocarcinoma［J］. Curr Oncol，2023，30（3）：2845-2861. DOI：10.3390/curroncol30030217.

[2] CHEN S H，XU Y N，ZHUO W，et al. The emerging role of lactate in tumor microenvironment and its clinical relevance［J］. Cancer Lett，2024，590：216837. DOI：10.1016/j.canlet.2024.216837.

[3] FAUBERT B，LI K Y，CAI L，et al. Lactate metabolism in human lung tumors［J］. Cell，2017，171（2）：358-371.e9. DOI：10.1016/j.cell.2017.09.019.

[4] RABINOWITZ J D，ENERBÄCK S. Lactate：the ugly duckling of energy metabolism［J］. Nat Metab，2020，2（7）：566-571. DOI：10.1038/s42255-020-0243-4.

[5] FERGUSON B S，ROGATZKI M J，GOODWIN M L，et al. Lactate metabolism：historical context，prior misinterpretations，and current understanding［J］. Eur J Appl Physiol，2018，118（4）：691-728. DOI：10.1007/s00421-017-3795-6.

[6] WARBURG O，WIND F，NEGELEIN E. The metabolism of tumors in the body［J］. J Gen Physiol，1927，8（6）：519-530. DOI：10.1085/jgp.8.6.519.

[7] BROOKS G A. Lactate as a fulcrum of metabolism［J］. Redox Biol，2020，35：101454. DOI：10.1016/j.redox.2020.101454.

[8] LI X L，YANG Y Y，ZHANG B，et al. Lactate metabolism in human health and disease［J］. Signal Transduct Target Ther，2022，7（1）：305. DOI：10.1038/s41392-022-01151-3.

[9] LI T，COPELAND C，LE A. Glutamine metabolism in cancer［J］. Adv Exp Med Biol，2021，1311：17-38. DOI：10.1007/978-3-030-65768-0_2.

[10] ZHANG C，QUINONES A，LE A. Metabolic reservoir cycles in cancer［J］. Semin Cancer Biol，2022，86（Pt 3）：180-188. DOI：10.1016/j.semcancer.2022.03.023.

[11] PAYEN V L，MINA E，VAN HÉE V F，et al. Monocarboxylate transporters in cancer［J］. Mol Metab，2020，33：48-66. DOI：10.1016/j.molmet.2019.07.006.

[12] YOSHIDA G J. The harmonious interplay of amino acid and monocarboxylate transporters induces the robustness of cancer cells［J］. Metabolites，2021，11（1）：27. DOI：10.3390/metabo11010027.

[13] GAO J, LIANG Y Z, WANG L. Shaping polarization of tumor-associated macrophages in cancer immunotherapy [J]. Front Immunol, 2022, 13: 888713. DOI: 10.3389/fimmu.2022.888713.
[14] XU B J, LIU Y, LI N, et al. Lactate and lactylation in macrophage metabolic reprogramming: current progress and outstanding issues [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1395786. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1395786.
[15] SHI W W, CASSMANN T J, BHAGWATE A V, et al. Lactic acid induces transcriptional repression of macrophage inflammatory response via histone acetylation [J]. Cell Rep, 2024, 43 (2): 113746. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.113746.
[16] BROWN T P, GANAPATHY V. Lactate/GPR81 signaling and proton motive force in cancer: role in angiogenesis, immune escape, nutrition, and Warburg phenomenon [J]. Pharmacol Ther, 2020, 206: 107451. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107451.
[17] HAN S L, BAO X Y, ZOU Y F, et al. D-lactate modulates M2 tumor-associated macrophages and remodels immunosuppressive tumor microenvironment for hepatocellular carcinoma [J]. Sci Adv, 2023, 9 (29): eadg2697. DOI: 10.1126/sciadv.adg2697.
[18] FANG X, ZHAO P, GAO S Y, et al. Lactate induces tumor-associated macrophage polarization independent of mitochondrial pyruvate carrier-mediated metabolism [J]. Int J Biol Macromol, 2023, 237: 123810. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.123810.
[19] WANG L, LI S S, LUO H H, et al. PCSK9 promotes the progression and metastasis of colon cancer cells through regulation of EMT and PI3K/AKT signaling in tumor cells and phenotypic polarization of macrophages [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41 (1): 303. DOI: 10.1186/s13046-022-02477-0.
[20] YANG H, ZOU X M, YANG S F, et al. Identification of lactylation related model to predict prognostic, tumor infiltrating immunocytes and response of immunotherapy in gastric cancer [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1149989. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1149989.
[21] CHAUDAGAR K, HIEROMNIMON H M, KELLEY A, et al. Suppression of tumor cell lactate-generating signaling pathways eradicates murine PTEN/p53-deficient aggressive-variant prostate cancer via macrophage phagocytosis [J]. Clin Cancer Res, 2023, 29 (23): 4930-4940. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-1441.
[22] GU X Y, ZHU Y F, SU J C, et al. Lactate-induced activation of tumor-associated fibroblasts and IL-8-mediated macrophage recruitment promote lung cancer progression [J]. Redox Biol, 2024, 74: 103209. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103209.
[23] XIA H J, WANG W, CRESPO J, et al. Suppression of FIP200 and autophagy by tumor-derived lactate promotes naïve T cell apoptosis and affects tumor immunity [J]. Sci Immunol, 2017, 2 (17): eaan4631. DOI: 10.1126/sciimmunol.aan4631.
[24] ANGELIN A, GIL-DE-GÓMEZ L, DAHIYA S, et al. Foxp3 reprograms T cell metabolism to function in low-glucose, high-lactate environments [J]. Cell Metab, 2017, 25 (6): 1282-1293.e7. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.12.018.
[25] QUINN W J 3rd, JIAO J, TESLAA T, et al. Lactate limits T cell proliferation via the NAD (H) redox state [J]. Cell Rep, 2020, 33 (11): 108500. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108500.
[26] UHL F M, CHEN S, O'SULLIVAN D, et al. Metabolic reprogramming of donor T cells enhances graft-versus-leukemia effects in mice and humans [J]. Sci Transl Med, 2020, 12 (567): eabb8969. DOI: 10.1126/scitranslmed.abb8969.
[27] MORRISSEY S M, ZHANG F, DING C L, et al. Tumor-derived exosomes drive immunosuppressive macrophages in a pre-metastatic niche through glycolytic dominant metabolic reprogramming [J]. Cell Metab, 2021, 33 (10): 2040-2058.e10. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.09.002.
[28] TURNER M C, ANDERSEN Z J, BACCARELLI A, et al. Outdoor air pollution and cancer: an overview of the current evidence and public health recommendations [J]. CA Cancer J Clin, 2020: 10.3322/caac.21632. DOI: 10.3322/caac.21632.
[29] JEDLIČKA M, FEGLAROVÁ T, JANSTOVÁ L, et al. Lactate from the tumor microenvironment - A key obstacle in NK cell-based immunotherapies [J]. Front Immunol, 2022, 13: 932055. DOI: 10.3389/fimmu.2022.932055.
[30] BARBA I, CARRILLO-BOSCH L, SEOANE J. Targeting the Warburg effect in cancer: where do we stand? [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25 (6): 3142. DOI: 10.3390/ijms25063142.
[31] TANG F J, XIAO D Q, LI X H, et al. The roles of lactate and the interplay with m6A modification in diseases [J]. Cell Biol Toxicol, 2024, 40 (1): 107. DOI: 10.1007/s10565-024-09951-9.
[32] HARMON C, ROBINSON M W, HAND F, et al. Lactate-mediated acidification of tumor microenvironment induces apoptosis of liver-resident NK cells in colorectal liver metastasis [J]. Cancer Immunol Res, 2019, 7 (2): 335-346. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0481.
[33] SHEPPARD S, SANTOSA E K, LAU C M, et al. Lactate dehydrogenase A-dependent aerobic glycolysis promotes natural killer cell anti-viral and anti-tumor function [J]. Cell Rep, 2021, 35 (9): 109210. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109210.
[34] TERRÉN I, ORRANTIA A, VITALLÉ J, et al. NK cell metabolism and tumor microenvironment [J]. Front Immunol, 2019, 10: 2278. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02278.
[35] YANG L F, VENNETI S, NAGRATH D. Glutaminolysis: a hallmark of cancer metabolism [J]. Annu Rev Biomed Eng, 2017, 19: 163-194. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-071516-044546.
[36] HUANG J, TIAN F L, SONG Y, et al. A feedback circuit comprising EHD1 and 14-3-3 ζ sustains β-catenin/c-Myc-mediated aerobic glycolysis and proliferation in non-small cell lung cancer [J]. Cancer Lett, 2021, 520: 12-25. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.06.023.
[37] ZHANG Y X, WANG Y, LI Y P, et al. Dihydroartemisinin and artesunate inhibit aerobic glycolysis via suppressing c-Myc signaling in non-small cell lung cancer [J]. Biochem Pharmacol, 2022, 198: 114941. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.114941.
[38] ZHANG W, ZHANG Y W, ZHOU W S, et al. PlGF knockdown attenuates hypoxia-induced stimulation of cell proliferation and glycolysis of lung adenocarcinoma through inhibiting Wnt/β-catenin



pathway [J] . Cancer Cell Int, 2021, 21 (1) : 18. DOI: 10.1186/s12935-020-01714-w.

[39] ZHONG C X, CHEN M, CHEN Y, et al. Loss of DSTYK activates Wnt/β-catenin signaling and glycolysis in lung adenocarcinoma [J] . Cell Death Dis, 2021, 12 (12) : 1122. DOI: 10.1038/s41419-021-04385-1.

[40] ZHANG D, TANG Z Y, HUANG H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation [J] . Nature, 2019, 574 (7779) : 575-580. DOI: 10.1038/s41586-019-1678-1.

[41] ZHANG C, ZHOU L J, ZHANG M Y, et al. H3K18 lactylation potentiates immune escape of non-small cell lung cancer [J] . Cancer Res, 2024, 84 (21) : 3589-3601. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-23-3513.

[42] NOUREEN N, WU S F, LV Y L, et al. Integrated analysis of telomerase enzymatic activity unravels an association with cancer stemness and proliferation [J] . Nat Commun, 2021, 12 (1) : 139. DOI: 10.1038/s41467-020-20474-9.

[43] WYATT H D, WEST S C, BEATTIE T L. InTERTpreting telomerase structure and function [J] . Nucleic Acids Res, 2010, 38 (17) : 5609-5622. DOI: 10.1093/nar/gkq370.

[44] ZHANG Y H, MENG Q F, SUN Q H, et al. LKB1 deficiency-induced metabolic reprogramming in tumorigenesis and non-neoplastic diseases [J] . Mol Metab, 2021, 44: 101131. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101131.

[45] LIU M D, GU L T, ZHANG Y N, et al. LKB1 inhibits telomerase activity resulting in cellular senescence through histone lactylation in lung adenocarcinoma [J] . Cancer Lett, 2024, 595: 217025. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.217025.

[46] DENG H J, KAN A N, LYU N, et al. Tumor-derived lactate inhibit the efficacy of lenvatinib through regulating PD-L1 expression on neutrophil in hepatocellular carcinoma [J] . J Immunother Cancer, 2021, 9 (6) : e002305. DOI: 10.1136/jitc-2020-002305.

[47] DONG L L, FENG C, CHENG W W, et al. FOXP3 targets KIF5A to increase lactate production and promote docetaxel resistance in lung adenocarcinoma[J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2024, 56(7): 1011-1021. DOI: 10.3724/abbs.2024082.

[48] DONG Q, ZHOU C K, REN H D, et al. Lactate-induced MRP1 expression contributes to metabolism-based etoposide resistance in non-small cell lung cancer cells [J] . Cell Commun Signal, 2020, 18 (1) : 167. DOI: 10.1186/s12964-020-00653-3.

[49] BO W, YU N, WANG X K, et al. Lactate promoted cisplatin resistance in NSCLC by modulating the m6A modification-mediated FOXO3/MAGI1-IT1/miR-664b-3p/IL-6R axis [J] . Neoplasia, 2024, 48: 100960. DOI: 10.1016/j.neo.2023.100960.

[50] MIHOLJCIC T B S, HALSE H, BONVALET M, et al. Rationale for LDH-targeted cancer immunotherapy [J] . Eur J Cancer, 2023, 181: 166-178. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.11.032.

[51] SHANG S P, WANG M Z, XING Z Y, et al. Lactate regulators contribute to tumor microenvironment and predict prognosis in lung adenocarcinoma [J] . Front Immunol, 2022, 13: 1024925. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1024925.

[52] TJOKROWIDJAJA A, LORD S J, JOHN T, et al. Pre- and on-treatment lactate dehydrogenase as a prognostic and predictive biomarker in advanced non-small cell lung cancer [J] . Cancer, 2022, 128 (8) : 1574-1583. DOI: 10.1002/cncr.34113.

（收稿日期：2024-10-10；修回日期：2024-11-19）

（本文编辑：李卫霞）